

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.009

EBV 相关肿瘤的发生机制及其免疫靶向治疗的研究进展

Research progress on pathogenesis and immunotargeted therapy of EBV-related tumors

罗耀婷 综述; 裴霞霞, 宋飞雪 审阅(兰州大学第二医院 肿瘤中心肿瘤内科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 作为 WHO 宣布的 I 类致癌物 EBV, 其与移植后淋巴组织增生性疾病、霍奇金淋巴瘤(HL)、伯基特淋巴瘤、鼻咽癌、EBV 相关性胃癌等恶性肿瘤的发生相关, 且具有作为预后预测指标及治疗靶点的潜能。目前, EBV 免疫靶向治疗研究取得了众多进展, 基于 EBV 疫苗的主动免疫疗法和直接输注 EBV-CTL 的过继免疫疗法均可激活 EBV 特异性免疫应答并改善患者生存, PD-1/PD-L1 抑制剂和 IDO 抑制剂联合可通过增强免疫应答、减少免疫逃逸而在 EBV 相关肿瘤中发挥抗肿瘤作用。此外, 某些去甲基化及去乙酰化药物可靶向作用于 EBV 阳性肿瘤细胞, 诱导 EBV 病毒基因裂解。未来有望通过靶向治疗及免疫治疗的联合应用为 EBV 相关肿瘤患者赢得更好的预后。

[关键词] EBV; 恶性肿瘤; 免疫治疗; 靶向治疗

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0840-06

EBV(Epstein-Barr virus)是一种双链 DNA 病毒, 其隶属于疱疹病毒科, 也称为人 γ 疱疹病毒 4(human gamma herpes virus 4, HHV-4), 由 EPSTEIN 和 BARR 于 1964 年首次在非洲伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)细胞中发现并成功分离^[1]。EBV 通过唾液接触传播, 人类是其唯一的天然宿主^[2]。在全球范围内, 超过 90% 的成年人是 EBV 感染的健康携带者^[3]。1997 年, WHO 正式宣布 EBV 为 I 类致癌物, 其与多种淋巴瘤和上皮恶性肿瘤的发病机制相关, 如移植后淋巴组织增生性疾病(post-transplant lymphoid proliferative disorder, PTLD)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、BL、鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)、EBV 相关性胃癌(EBV-associated gastric carcinoma, EBVaGC)等^[4]。近年来 EBV 在恶性肿瘤尤其在 NPC、胃癌中的免疫靶向治疗研究取得了众多进展, 提示 EBV 具有作为治疗靶点的潜能。本文就 EBV 相关肿瘤的发生机制及免疫靶向治疗研究进展作一综述, 旨在为研究 EBV 在恶性肿瘤发生发展中的作用及推进该类肿瘤的免疫靶向治疗提供参考依据。

1 EBV 相关肿瘤的种类

与 EBV 感染相关的上皮细胞恶性肿瘤包括 NPC、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、口腔癌等, 在淋巴瘤中, EBV 则与 BL、HL 和 PTLD 的发生有关^[5]; 在少数情况下, EBV 可感染 NK 细胞和 T 细胞, 引起结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural killer cell/T-cell lymphoma, ENKTCL)^[6]。全世界每年报告约 20 万例 EBV 相关肿瘤的新病例, 其中

EBVaGC 和 NPC 大概分别有 8.4 万和 7.8 万例^[4]。

根据 2020 年全球癌症数据统计, 胃癌年发病数高达 108 万, 是导致癌症相关死亡的第四大原因, 而 EBVaGC 占有 EBV 相关肿瘤的比例也最高。1993 年 TOKUNAGA 等^[7]利用 ISH 技术发现了 EBV 编码的小 RNA(EBV-encoded small RNA, EBERS)阳性的胃癌细胞, 并将之定义为 EBVaGC, 其余的称为 EBV 阴性胃癌(EBV-negative gastric carcinoma, EBVnGC)。2014 年, 基于胃癌基因组数据分析, TCGA(The Cancer Genome Atlas)提出了四种全新的胃癌分子分型并首次正式将 EBVaGC 作为一个独立的胃癌亚型提出^[8], 可见 EBV 与胃癌的发生发展及预后联系密切。在 EBV 潜伏感染的胃癌细胞中, EBERS 表达最为丰富, 为此 EBERS 的 ISH 检测成为了目前诊断 EBVaGC 的金标准^[9]。EBVaGC 与 EBVnGC 在发生部位、病理特征等方面均存在不同, EBVaGC 主要发生在胃近端, 包括贲门、胃底和胃体, EBVnGC 则主要发生在胃窦。与 EBVnGC 相比, EBVaGC 发生早期易在黏膜下层形成界限分明的结节性溃疡, 纤维化程度亦较低, 该病理特征有利于早期 EBVaGC 患者进行内镜下黏膜下肿块的切除^[10]。研究^[11]显示, EBVaGC 患者的原发肿瘤体积更小, 发生远处转移的比例更低, 预后显著优于 EBVnGC 患者。

不同于胃癌, NPC 显示出显著的种族和地理分布特征, 在世界范围内每年报道的 NPC 新病例中, 约

[基金项目] 甘肃省卫生行业科研计划项目(No.GSWSKY2018-31)

[作者简介] 罗耀婷(1993—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤学研究, E-mail: 857496907@qq.com

[通信作者] 宋飞雪, E-mail: 13639336037@139.com

有 80% 发生在我国南部和东南亚^[12]。NPC 病因涉及遗传背景和环境因素, 其中 EBV 感染是重要的环境因素之一, 并已被证实是 NPC 发生的早期事件。研究^[13-14]发现, NPC 低级别异常增生病变不显示 EBV 感染, 高级别异常增生和孤立的原位癌 (carcinoma in situ, CIS) 中则均显示 EBV 的存在, 且所有 CIS 均表达 EBERS 并含有克隆性 EBV 基因组; 而对于浸润性 NPC, 所有肿瘤细胞中均存在 EBV 的 DNA、RNA 和蛋白质, 患者血清中亦显示出针对 EBV 抗原的异常抗体谱, 提示 EBV 在 NPC 发展中的重要作用。

HL 是一种起源于 B 细胞的淋巴瘤, 镜影细胞/霍奇金细胞为其组织学诊断性特征。HL 分为结节性淋巴细胞为主型的 HL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) 和经典型的 HL (classical Hodgkin lymphoma, CHL), NLPHL 很少与 EBV 相关, CHL 则约占所有 EBV 相关 HL 总数的 95%; 在 CHL 的 4 个组织学亚型中, 约 96% 的混合细胞型 CHL (mixed cellularity CHL, MCHL) 与 EBV 相关, 其他亚型则与 EBV 关联较少^[15-16]。

2 EBV 相关肿瘤的发生机制

EBV 感染的 2 个主要对象为上皮细胞和 B 淋巴细胞, 上皮细胞感染导致唾液中病毒持续分泌并在宿主之间进行传播, 外周血中 EBV 感染的记忆性 B 细胞则无限期地成为 EBV 的病毒储存库。EBV 蛋白质编码基因分为潜伏基因和裂解基因, 潜伏基因产物主要包括 EB 核抗原 (Epstein Barr nuclear antigen, EBNA)、潜伏膜蛋白 (latent membrane protein, LMP)、EBERS 和 EBV-microRNA (EBV-miRNA) 等, 它们通过促进免疫逃逸、诱导体细胞突变、改变肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 等机制参与 EBV 相关肿瘤的发生发展^[17]。

2.1 促进免疫逃逸

肿瘤免疫逃逸与肿瘤的发生发展以及耐药密切相关, 其机制涉及基因、代谢、炎症、血管等多个方面。其中, 免疫检查点尤其是 PD-1/PD-L1 是肿瘤免疫逃逸研究的热点并取得了众多进展, 极大地改善了肿瘤患者的预后及生活质量。PD-1 主要表达于 T 细胞、B 细胞、单核细胞、NK 细胞及 DC, 其配体为 PD-L1 和 PD-L2, 其中 PD-L1 是 B7 家族的一员, 其主要表达于抗原提呈细胞、活化的 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和多种肿瘤细胞的表面^[18]。在生理条件下, PD-1 和 PD-L1 的结合可阻止 T 细胞持续激活, 限制了其对正常细胞的损伤; 在肿瘤发生时, 其抑制 T 细胞或 NK 细胞的激活, 导致肿瘤细胞的免疫耐受和免疫逃逸^[19]。PD-L1 在多种 EBV 相关恶性肿瘤细胞中的表

达上调, 例如, 分别有超过 50% 及 70% 的 EBVaGC 和 EBV 相关 PTLN 中存在 PD-L1 的过表达^[20]。研究^[21]证实, LMP-1 和 EBNA-1 可上调 PD-L1 的表达从而协助 EBV 相关肿瘤细胞进行免疫逃逸, 提示 EBV 靶向治疗可抑制免疫逃逸, 其与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联用则更加有效。

肿瘤细胞免疫逃逸的另一重要机制是通过高表达吡咯胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 影响色氨酸代谢而抑制 T 细胞的作用。IDO 是一种色氨酸代谢关键酶, 在多种肿瘤细胞中过表达, 可介导 T 细胞中的色氨酸转变为犬尿氨酸及其代谢产物, 而色氨酸缺乏和犬尿氨酸代谢产物的堆积均会抑制效应 T 细胞的免疫监视和清除功能, 从而造成肿瘤细胞的免疫逃逸^[22]。2021 年, PANDA 等^[23]研究显示, 经 TCGA 数据库分析, 在多种肿瘤类型中, 高突变负荷和 EBV 等外源性病毒的表达与 IDO1、IDO2 过表达相关, 提示 IDO 抑制剂可抑制 EBV 相关肿瘤的免疫逃逸, 是该部分患者靶向治疗的潜在靶点。

2.2 诱导体细胞突变

基因组研究表明, 与 EBV 阴性恶性肿瘤相比, EBV 阳性肿瘤的突变负荷更高, 肿瘤基因组更不稳定。例如, 有研究在 EBV 相关 NPC 和 EBVaGC 中检测到 PI3K/AKT/MAPK 信号通路的改变, 特别是 PIK3CA, 另外, TP53 突变也是 EBV 相关恶性肿瘤中较常见的体细胞突变^[24-25]。LMP-1 可通过损害有丝分裂 G2 检查点以及体细胞突变的积累导致 EBV 染色体不稳定, EBNA-1 则作为转录因子增加肿瘤发生相关基因的表达、调节活性氧的产生而加强 DNA 损伤、增加 EBV 相关肿瘤的基因组不稳定性^[26]。

2.3 改变 TME

EBV 相关恶性肿瘤的 TME 特征之一是异常的淋巴细胞浸润, 且浸润程度与预后相关。例如, EBVaGC 可分成 3 种亚型: 淋巴上皮样癌 (lymphoepithelial-like carcinoma, LELC), 克罗恩样淋巴细胞反应癌 (carcinoma with Crohn disease-like lymphocytic reaction, CLR), 普通腺癌 (conventional adeno-carcinoma, CA)。3 种类型的 TIL 的数量及密度依次递减, 其中, 不论 OS 或 PFS, TIL 浸润最多的 LELC 的预后最好, 其次是 CLR, 而 CA 的预后最差^[27]。可见, EBV 可能通过改变 TME 而参与 EBV 相关恶性肿瘤的发生、侵袭、转移从而影响患者预后。但具体机制尚未完全阐明, 推测与抑制 T 细胞作用、影响抗原提呈机制、改变免疫细胞的数量及比例等相关。

3 EBV 相关肿瘤的免疫靶向治疗

EBV 在多种 EBV 相关肿瘤的发生发展中发挥着

重要作用,同时也为这部分恶性肿瘤的治疗提供了潜在靶点。目前EBV免疫靶向治疗主要包括通过注射免疫原刺激患者免疫系统反应的主动免疫疗法和将免疫细胞被动转移到患者体内的过继免疫治疗,以及以PD-1/PD-L1为代表的抑制免疫逃逸的治疗与病毒溶解诱导治疗等。

3.1 主动免疫疗法

基于EBV的疫苗主要通过促进EBV特异性CTL的产生并增强其免疫应答而发挥对EBV相关肿瘤的杀伤作用。EBV疫苗按使用目的可分为:(1)预防性疫苗,旨在防止EBV感染,其主要以EBV包膜糖蛋白gp350为靶蛋白,刺激机体产生中和抗体,从而阻止病毒感染^[28];(2)治疗性疫苗,针对该类疫苗的研究主要集中在II型潜伏感染相关肿瘤的免疫治疗上,常用的治疗靶点有EBNA-1、LMP-1和LMP-2等,常用的载体有基因工程载体和细胞载体^[29]。

3.1.1 预防性疫苗 EBV gp350是EBV表面最丰富的包膜糖蛋白,其通过与B细胞表面的CD21或CD35受体结合,促进EBV与B细胞的黏附,从而为病毒通过内吞作用将其包膜整合到宿主细胞膜上提供有利条件。gp350疫苗诱导的单克隆抗体72A1可阻断EBV与CD21分子结合,并可诱导产生中和抗体,是预防EBV感染的首要靶点^[30]。第一个人体EBV疫苗试验使用的正是表达gp350的重组痘苗病毒,但遗憾的是,由于样本量过少未证明其有效性。2007年,SOKAL等^[31]关于gp350重组疫苗的II期试验显示,该疫苗预防EBV感染引起的传染性单核细胞增多症的有效率为78%,但不能降低EBV的感染率。2015年,KANEKIYO等^[32]设计构建了以gp350¹⁻⁴²⁵为基础的纳米颗粒,与普通EBV gp350疫苗相比,gp350¹⁻⁴²⁵纳米颗粒疫苗更不容易被免疫系统清除;并且小鼠及非灵长类动物实验也证实,该疫苗免疫后得到的中和抗体滴度远高于普通EBV gp350疫苗。另外,LI等^[33]1995年的研究表明,EBV感染细胞与EBV糖蛋白gH-gL-gp42/38复合体相关,并且gp42及gH-gL的单克隆抗体可以抑制EBV感染。2016年,CUI等^[34]对上述糖蛋白进行改造并在兔子中进行实验发现,gH/gL三聚体蛋白作为疫苗刺激产生的中和抗体活性远远优于对照组(gp350¹⁻⁴⁷⁰单体蛋白)。基于以上研究,gp350和gH/gL可联合免疫,以期更有效地阻止EBV感染。

3.1.2 治疗性疫苗 该类疫苗常用的载体有基因工程载体和细胞载体。基因工程载体主要包括DNA、腺病毒、痘苗病毒等,其携带目的基因进入细胞,诱导产生MHC I类的细胞免疫应答,是常用的疫苗运载工具,多个I期临床试验证实,该类疫苗安全性及

免疫性良好^[35]。常用的细胞载体包括DC和MSC。DC是体内功能最强大、唯一可活化静息T细胞的专职抗原提呈细胞,体外培养和扩增后的DC负载目的多肽或蛋白后,可诱导机体产生特异性免疫反应。MSC和造血干细胞一样存在于骨髓中,是一类具有多向分化潜能的干细胞,其抗原性小,几乎不表达II型HLA抗原表位,并且易于分离、纯化、扩增。基于以上特点,DC和MSC可作为载体将外源目的蛋白或多肽导入体内,从而诱导特异性免疫应答,用于EBV相关肿瘤的免疫治疗。研究^[36]报道,晚期NPC患者在接种负载LMP-2的DC疫苗后,从外周血中可检测到抗原特异性CTL的产生。动物实验^[37]也表明,BALB/c小鼠经使用LMP-2重组腺病毒感染的MSC免疫后,产生了针对LMP-2的特异性细胞免疫应答。

3.2 过继免疫疗法

1998年,ROSKROW等^[38]首次报道了EBV-CTL过继免疫疗法在HL中的应用,该疗法是通过将体外刺激培养的EBV特异性CTL回输到患者体内,从而发挥抗病毒活性和增强患者免疫功能。目前,针对EBV过继免疫疗法的研究较多在晚期NPC中进行,初步研究显示,输注自体EBV-CTL后,患者CTL水平升高、血浆EBV DNA水平降低、耐受性良好,且部分患者病情得到控制^[39]。为增强CTL的特异性和抗肿瘤反应,SMITH等^[40]使用腺病毒增加了CTL的表位并在复发和转移性NPC患者中进行了I期临床研究,与对照组相比,接受该疗法的NPC患者的OS从220 d延长到523 d,表明多表位CTL输注有防止NPC复发和转移的潜能。此外,一项II期临床试验首次评估了该疗法作为一线方案治疗局部复发或转移性NPC的疗效,该研究采用4个疗程化疗及连续6次输注LMP-2特异性T细胞方案,治疗有效率高达71.4%,2年和3年的OS分别为62.9%和37.1%,再次证明EBV-CTL治疗可改善晚期NPC患者生存,并为标准化疗联合EBV-CTL治疗的III期临床试验奠定了基础^[41]。

该疗法在淋巴瘤研究领域也取得了令人振奋的结果。BOLLARD等^[42]研究显示,6名处于活动状态的ENKTCL患者在进行CTL输注后,2名对输注无反应,1名为CR,另外3名则持续缓解超过4年。在另一项研究中,研究者对处于初始诱导化疗期的10名晚期ENKTCL患者进行了LMP1/2特异性CTL免疫治疗,其中半数患者进行了巩固性自体干细胞移植,结果显示,4年OS和PFS分别为100%和90%,并且只有1名患者在32个月后复发,表明LMP特异性CTL可以诱导ENKTCL患者持久的完全缓解且无显

著毒性^[43]。

3.3 抑制免疫逃逸的相关治疗

PD-1/PD-L1 抑制剂可通过激活免疫系统对肿瘤细胞的免疫反应、抑制免疫逃逸而抑制肿瘤发展,已成为肿瘤传统治疗方法以外极具潜力的新兴治疗手段。PD-L1 在胃癌中的表达率为12%~50%,PD-L1 单克隆抗体也已被批准以单药用于晚期胃癌三线治疗。研究^[44]发现,胃癌中PD-L1 表达水平与EBV 阳性、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)呈正相关,临床研究亦证实EBV⁺/MSI-H 的胃癌对PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效明显优于EBV⁻/微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)的胃癌患者,因此,对于拟使用PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的胃癌患者,推荐评估MSI、PD-L1 表达水平和EBV 感染状态。综上,EBVaGC对PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效优于EBV 阴性的胃癌患者,预示着EBV 感染在EBV 相关肿瘤中作为PD-1/PD-L1 抑制剂疗效预测指标的潜能。

在EBV 相关肿瘤中通过抑制肿瘤细胞免疫逃逸发挥抗肿瘤作用的还有IDO 抑制剂。目前已有10 余个IDO1 小分子抑制剂进入临床研究阶段,但尚无药物上市^[45]。Incyte 公司研发的epacadostat (INCB024360)和百时美施贵宝公司开发的BMS986205(F001287)已进入临床III 期研究阶段,其中,epacadostat 与PD-1 抑制剂pembrolizumab 在转移性黑色素瘤的II 期临床试验结果表明,两者联用的疾病控制率明显高于两药的单药控制率,但III 期临床试验中未显示出临床获益^[46]。NewLink 公司开发的indoximod(D-1MT)目前尚处于临床II/III 期研究阶段。D-1MT 是一种色氨酸类似物,其通过调节色氨酸穿膜运输、模拟色氨酸调控IDO1 的下游信号通路,抑制IDO 过表达,导致色氨酸缺乏造成的T 细胞免疫功能的抑制,从而抑制肿瘤细胞免疫系统监视及杀伤的逃避^[47]。目前,D-1MT 与PD-1 抑制剂如pembrolizumab、nivolumab 联用的II/III 期临床试验正在进行中。

3.4 诱导EBV 病毒基因裂解的治疗

在潜伏感染期,EBV 启动子的甲基化抑制了EBV 蛋白的免疫原性,使其不易被宿主免疫系统识别;而在裂解期,许多EBV 抗原暴露于宿主免疫系统,EBV 阳性肿瘤细胞可提呈抗原表位给MHC I/II 类分子,诱导宿主产生强大的免疫反应^[48]。因此,促进潜伏状态的EBV 进入裂解复制,有助于诱发宿主的特异性免疫应答,从而发挥抗肿瘤作用。目前,可有效激活EBV 裂解周期的物质包括影响DNA 合成的化疗药物、影响宿主DNA 甲基化和组蛋白去乙酰化的药物,例如,组蛋白去乙酰化酶抑

制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)与蛋白脲体抑制剂硼替佐米联用被证实是一种新的有效治疗方案,可相互协同作用,诱导杀伤EBV 相关肿瘤细胞。阿昔洛韦和更昔洛韦等抗病毒核苷类药物亦可选择性清除EBV 阳性细胞^[49]。

此外,针对EBV 的靶向治疗方法还包括作用于表观遗传途径的去甲基化药物,其通过重新激活潜伏EBV 的基因表达,使具有高免疫原性的EBV 抗原被免疫系统识别,从而导致肿瘤杀伤。

4 结 语

EBV 作为WHO 正式宣布的I 类致癌物,与多种恶性肿瘤的发生发展相关。在NPC 中,EBV 感染已被证明是NPC 发生发展的早期事件,且针对NPC 进行的EBV 腺病毒疫苗、DC 疫苗、EBV-CTL 等多个临床试验均初步证实了EBV 靶向治疗的有效率及安全性。在胃癌中,2014 年TCGA 首次将EBVaGC 作为独立的胃癌亚型提出。研究显示,EBVaGC 患者的预后显著优于EBVnGC 患者,且胃癌中PD-L1 表达水平与EBV 阳性呈正相关,EBV⁺胃癌对PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效亦明显优于EBV⁻患者。综上,在EBV 相关肿瘤中,EBV 具有作为疗效预测指标及治疗靶点的潜能。此外,IDO 抑制剂可通过抑制肿瘤细胞的免疫逃逸而在EBV 相关肿瘤中发挥抗肿瘤作用,其与PD-1/PD-L1 抑制剂联用治疗恶性肿瘤的II/III 期临床试验亦在进行中。未来,需要通过改进EBV 疫苗载体、增加EBV-CTL 特异性、完善IDO 小分子抑制剂以更好地抑制肿瘤免疫逃逸等多方面努力,以期对EBV 相关肿瘤寻找有效的EBV 靶向及免疫治疗手段,从而为肿瘤患者增加治疗选择、改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] EPSTEIN M A, ACHONG B G, BARR Y M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma[J]. *Lancet*, 1964, 1(7335): 702-703. DOI:10.1016/s0140-6736(64)91524-7.
- [2] HOUEEN G, TRIER N H. Epstein-Barr virus and systemic autoimmune diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 11: 587380 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488588/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587380.
- [3] TANGYE S G. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(6/7): 885-901. DOI:10.1007/s00439-020-02145-3.
- [4] SHANNON-LOWE C, RICKINSON A. The global landscape of EBV-associated tumors[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 713 [2022-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31448229/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713.
- [5] XU M, YAO Y Y, CHEN H, *et al.* Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of

- nasopharyngeal carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(7): 1131-1136. DOI:10.1038/s41588-019-0436-5.
- [6] MONTES-MOJARRO I A, FEND F, QUINTANILLA-MARTINEZ L. EBV and the pathogenesis of NK/T cell lymphoma[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1414[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33808787/>. DOI:10.3390/cancers13061414.
- [7] TOKUNAGA M, LAND CE, UEMURA Y, *et al*. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol*, 1993, 143(5): 1250-1254. PMID: 8238241; PMCID: PMC1887176.
- [8] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.
- [9] SUN K R, JIA K Q, LV H F, *et al*. EBV-positive gastric cancer: current knowledge and future perspectives[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 583463[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33381453/>. DOI:10.3389/fonc.2020.583463.
- [10] SAITO M, KONO K. Landscape of EBV-positive gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(5): 983-989. DOI: 10.1007/s10120-021-01215-3.
- [11] CAMARGO M C, KIM W H, CHIARAVALLI A M, *et al*. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis[J]. *Gut*, 2014, 63(2): 236-243. DOI:10.1136/gutjnl-2013-304531.
- [12] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, *et al*. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30956-0.
- [13] HAU P M, LUNG H L, WU M, *et al*. Targeting Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 600 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528868/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00600.
- [14] BALOCHE V, FERRAND F R, MAKOWSKA A, *et al*. Emerging therapeutic targets for nasopharyngeal carcinoma: opportunities and challenges[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(6): 545-558. DOI:10.1080/14728222.2020.1751820.
- [15] CONNORS JM, COZEN W, STEIDL C, *et al*. Hodgkin lymphoma [J/OL]. *Nat Rev DisPrimers*. 2020, 6(1): 61[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703953/>. DOI: 10.1038/s41572-020-0189-6.
- [16] BAKKALCI D, JIA Y M, WINTER J R, *et al*. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence[J/OL]. *J Glob Health*, 2020, 10(1): 010405[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257153/>. DOI:10.7189/jogh.10.010405.
- [17] AYEE R, OFORI M E O, WRIGHT E, *et al*. Epstein Barr virus associated lymphomas and epithelia cancers in humans[J]. *J Cancer*, 2020, 11(7): 1737-1750. DOI:10.7150/jca.37282.
- [18] CHA J H, CHAN L C, LI C W, *et al*. Mechanisms controlling PD-L1 expression in cancer[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(3): 359-370. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.030.
- [19] HAN Y Y, LIU D D, LI L H. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266087/>.
- [20] LI X X, ZHANG W L. Expression of PD-L1 in EBV-associated malignancies[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107553 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765613/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107553.
- [21] FANG W F, ZHANG J W, HONG S D, *et al*. EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: implications for oncotargeted therapy[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12189-12202. DOI:10.18632/oncotarget.2608.
- [22] GÜNTHER J, DÄBRITZ J, WIRTHGEN E. Limitations and off-target effects of tryptophan-related IDO inhibitors in cancer treatment[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1801[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31417567/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01801.
- [23] PANDA A, GANESAN S. Genomic and immunologic correlates of indoleamine 2, 3-dioxygenase pathway expression in cancer[J/OL]. *Front Genet*, 2021, 12: 706435[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34367262/>. DOI:10.3389/fgene.2021.706435.
- [24] TSANG C M, LUI V W Y, BRUCE J P, *et al*. Translational genomics of nasopharyngeal cancer[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 84-100[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521748/>. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.09.006.
- [25] LUO Y, LIU Y T, WANG C K, *et al*. Signaling pathways of EBV-induced oncogenesis[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 93[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549103/>. DOI: 10.1186/s12935-021-01793-3.
- [26] GRUHNE B, SOMPALLAE R, MARESCOTTI D, *et al*. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(7): 2313-2318. DOI:10.1073/pnas.0810619106.
- [27] KIM H J, KO Y H, KIM J E, *et al*. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders: review and update on 2016 WHO classification[J]. *J Pathol Transl Med*, 2017, 51(4): 352-358. DOI: 10.4132/jptm.2017.03.15.
- [28] SUN C, CHEN X C, KANG Y F, *et al*. The status and prospects of Epstein-Barr virus prophylactic vaccine development[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 677027[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168649/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.677027.
- [29] VAN ZYL D G, MAUTNER J, DELECLUSE H J. Progress in EBV vaccines[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 104[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859093/>. DOI:10.3389/fonc.2019.00104.
- [30] CUI X L, SNAPPER C M. Epstein Barr virus: development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 734471[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34691042/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.734471.
- [31] SOKAL E M, HOPPENBROUWERS K, VANDERMEULEN C, *et al*. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults[J]. *J Infect Dis*, 2007, 196(12): 1749-1753. DOI:10.1086/523813.
- [32] KANEKIYO M, BU W, JOYCE M G, *et al*. Rational design of an Epstein-Barr virus vaccine targeting the receptor-binding site[J]. *Cell*, 2015, 162(5): 1090-1100. DOI:10.1016/j.cell.2015.07.043.
- [33] LI Q, TURK S M, HUTT-FLETCHER L M. The Epstein-Barr virus (EBV) BZLF₂ gene product associates with the gH and gL homologs of EBV and carries an epitope critical to infection of B cells but not of epithelial cells[J]. *J Virol*, 1995, 69(7): 3987-3994. DOI:10.1128/JVI.69.7.3987-3994.1995.

- [34] CUI X L, CAO Z H, CHEN Q Y, *et al.* Rabbits immunized with Epstein-Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350[J]. *Vaccine*, 2016, 34(34): 4050-4055. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.06.021.
- [35] RÜHL J, LEUNG C S, MÜNZ C. Vaccination against the Epstein-Barr virus[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(21): 4315-4324. DOI: 10.1007/s00018-020-03538-3.
- [36] 杜海军. 树突状细胞-EBV-LMP2 疫苗治疗鼻咽癌的初步研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2010.
- [37] 孙立莹, 杜海军, 李红霞, 等. 表达EBV LMP2 的小鼠骨髓间充质干细胞免疫原性初讨[J]. *中国病毒病杂志*, 2015, 5(3): 201-207. DOI:10.16505/j.2095-0136.2015.03.007.
- [38] ROSKROW M A, SUZUKI N, GAN YJ, *et al.* Epstein-Barr virus (EBV) -specific cytotoxic T lymphocytes for the treatment of patients with EBV-positive relapsed Hodgkin's disease[J/OL]. *Blood*, 1998, 91(8): 2925-2934[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9531603/>. PMID: 9531603.
- [39] COMOLI P, PEDRAZZOLI P, MACCARIO R, *et al.* Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(35): 8942-8949. DOI:10.1200/JCO.2005.02.6195.
- [40] SMITH C, TSANG J, BEAGLEY L, *et al.* Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1116-1125. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3399.
- [41] CHIA W K, TEO M, WANG W W, *et al.* Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(1): 132-139. DOI:10.1038/mt.2013.242.
- [42] BOLLARD C M, GOTTSCHALK S, TORRANO V, *et al.* Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 798-808. DOI:10.1200/JCO.2013.51.5304.
- [43] CHO S G, KIM N, SOHN H J, *et al.* Long-term outcome of extranodal NK/T cell lymphoma patients treated with postremission therapy using EBV LMP1 and LMP2a-specific CTLs[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(8): 1401-1409. DOI:10.1038/mt.2015.91.
- [44] MA C Q, PATEL K, SINGHI A D, *et al.* Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(11): 1496-1506. DOI:10.1097/PAS.0000000000000698.
- [45] RICCIUTI B, LEONARDI G C, PUC CETTI P, *et al.* Targeting indoleamine-2, 3-dioxygenase in cancer: scientific rationale and clinical evidence[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 105-116[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521884/>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.12.004.
- [46] JIANG T Z, SUN Y Y, YIN Z C, *et al.* Research progress of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(2): 185-201. DOI:10.4155/fmc.14.151.
- [47] 张心苑, 崔国楠, 徐柏玲. 吡啶胺 2, 3-双加氧酶IDO1 抑制剂的研究进展[J]. *药学学报*, 2018, 53(11): 1784-1796. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0673.
- [48] THORLEY-LAWSON D A, HAWKINS J B, TRACY S I, *et al.* The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection[J]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3(3): 227-232. DOI:10.1016/j.coviro.2013.04.005.
- [49] MOORE S M, CANNON J S, TANHEHCO Y C, *et al.* Induction of Epstein-Barr virus kinases to sensitize tumor cells to nucleoside analogues[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(7): 2082-2091. DOI:10.1128/AAC.45.7.2082-2091.2001.

[收稿日期] 2022-05-21

[修回日期] 2022-06-19

[本文编辑] 向正华, 沈志超